

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

REC'D 26 JAN 2005	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 58 213.4

**Anmeldetag:** 12. Dezember 2003

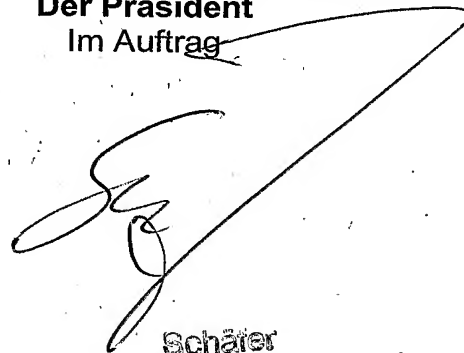
**Anmelder/Inhaber:** Clariant GmbH, 65929 Frankfurt/DE

**Bezeichnung:** Polyethylenglykol und dessen Herstellung

**IPC:** C 08 G, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Oktober 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag



Schäfer

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## Beschreibung

### Polyethylenglykol und dessen Herstellung

Die Erfindung betrifft Polyethylenglykole mit einem niedrigen Aldehydgehalt und ein Verfahren zu dessen Herstellung.

Polyethylenglykole mit der allgemeinen Formel  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  mit  $n$  gleich 4 bis 900 entsprechend mittleren Molmassen von 180 bis 40000, die allgemein durch Polymerisation von Ethylenoxid an Wasser oder Mono-, Di- oder Triethylenglykol hergestellt werden, werden aufgrund Ihrer interessanten Eigenschaften in einer Vielzahl von Anwendungsgebieten eingesetzt.

Bei einer großen Zahl dieser Anwendungen kommt das Polyethylenglykol in oberflächlichen Kontakt mit der Haut von Lebewesen, speziell Menschen, oder wird auch Menschen oder Tieren oral oder parenteral verabreicht.

Solche Anwendungen sind beispielsweise Lösungsmittel für Wirkstoffe, Aromastoffe beziehungsweise Riechstoffe eingesetzt in medizinischen Tropfen, Injektionslösungen, Nahrungsergänzungsmitteln, Tabletten, Salben, Sticks, Suppositorien oder Gelatinekapseln; Weichmacher für Überzüge von Filmtabletten; Bindemittel in Tabletten; Feuchthaltemittel in Zahnpasten; Feuchtigkeitsspender und/oder Konditioniermittel in Duschbädern, Shampoos, Creamrinse Spülungen, Treatment Haarkuren, Seifen, Flüssigseifen, Haarsprays, Haargelen, After Shave Produkten, Gesichtsmasken, Sonnenschutzprodukten, Cremes oder Lotionen; Bestandteil von mehrphasigen Produkten wie Zweiphasenduschbädern, Zweiphasenschaumbädern oder Dreiphasenölbädern; sowie Wirkstoff in Augentropfen, Laxantien oder antiapoptotisch wirkenden Lösungen.

Wichtig für diese Anwendungen ist es, den Gehalt an für den lebenden Organismus schädlichen Nebenprodukten in diesen Polyglykolen so gering wie irgend möglich zu halten. Zu diesen Nebenprodukten zählen insbesondere Aldehyde, besonders Formaldehyd.

Für den Einsatz in pharmazeutischen Produkten fordert deshalb die Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“ in der Europäischen Pharmakopoe (Ph. Eur.) 4.5 (gültig seit Juli 2003) einen maximalen Aldehydgehalt, bestimmt als Formaldehyd in stark saurer Lösung, von maximal 30 ppm, in besonderen Anwendungen von maximal 15 ppm.

Marktübliches Polyethylenglykol zeigt jedoch häufig einen Aldehydgehalt (bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“) der deutlich höher liegt, typischerweise bei 40 bis 100 ppm. Dieser Gehalt an Aldehyd ist bedingt durch den Herstellprozess für Polyethylenglykol. Üblicherweise geht man so vor, dass man durch Reaktion von Wasser und Ethylenoxid zunächst eine Mischung herstellt, die im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen besteht (Glykollmischung). Diese Glykollmischung wird destillativ getrennt. Bei diesem Prozess erfolgen Abbaureaktionen durch die hohe Temperaturbelastung im Verlauf der destillativen Trennung der Glykollmischung. Das so gewonnene Mono-, Di- oder Triethylenglykol dient dann als Ausgangsprodukt zur Herstellung des eigentlichen Polyethylenglykols, indem an diese Glykole in an sich bekannter Weise Ethylenoxid unter basischer Katalyse additiert wird.

Auch der vor der Ethoxylierung zu Polyethylenglykol häufig durchgeführte Trocknungsschritt bei hohen Temperaturen von bis zu 150°C, wie er in EP 1 245 608 beschrieben ist, fördert weiterhin die Bildung von Aldehyden. Diese Aldehyde finden sich anschließend in den durch Ethoxylierung der Ausgangsglykole hergestellten Polyethylenglykolen wieder.

Auch nach EP 1 245 608 durch Ethoxylierung von Triethylenglykol hergestelltes Polyethylenglykol mit einer niedrigen mittleren Molmasse von 190 bis 1050 zeigt einen Aldehydgehalt (bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“) der typischerweise bei 40 bis 100 ppm liegt. Dies liegt vermutlich daran, dass auch dort ein Triethylenglykol zum Einsatz kommt, das unter hoher Temperaturbelastung aus der Glykollmischung gewonnen wurde, wie oben beschrieben.

Ein Aldehydgehalt oberhalb der gewünschten Grenze von maximal 15 beziehungsweise 30 ppm (gemessen als Formaldehyd) ist in vielen Anwendungen nicht akzeptabel. Besonders in Anwendungen, die den lebenden Menschen mit einbeziehen, wie etwa

kosmetische und pharmazeutische Anwendungen, muss der Aldehydgehalt so niedrig wie möglich liegen. Es stellte sich daher die Aufgabe, Polyethylenglykole mit einem niedrigen Aldehydgehalt bereitzustellen.

Überraschend wurde nun gefunden, dass Polyethylenglykol mit niedrigem Aldehydgehalt aus Monoethylenglykol, Diethylenglykol oder Triethylenglykol herstellbar ist, wenn man diese Glykole unter wesentlich schonenderen Bedingungen aus dem Glykologemisch gewinnt.

Gegenstand der Erfindung ist Polyethylenglykol mit einem Restgehalt von weniger als 30 ppm Aldehyd, bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monographie 07/2003: 1444 "Macrogole". Vorzugsweise enthält das Polyethylenglykol weniger als 15 ppm Aldehyd bestimmt als Formaldehyd nach der genannten Methode. Das Polyethylenglykol hat vorzugsweise eine mittlere Molmasse von 190 bis 40.000, besonders bevorzugt von 190 bis 1050 und insbesondere von 190 bis 210.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen Polyethylenglykols erfolgt im Prinzip auf die oben beschriebene Weise, die an sich bekannt ist, nämlich Herstellung einer Glykolumischung im wesentlichen bestehend aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, durch Reaktion von Wasser und Ethylenoxid, destillative Trennung dieser Glykolumischung in die drei genannten Glykole und Addition von Ethylenoxid unter basischer Katalyse an die aufgetrennten niederen Glykole. Erfindungswesentlich sind hierbei die physikalischen Parameter für die destillative Aufarbeitung der Glykolumischung. So soll das Monoethylenglykol durch Destillation im Vakuum (0 bis 40 hPa) und 90 bis 200°C, bevorzugt bei 5 bis 20 hPa und 100 bis 150°C, besonders bevorzugt bei 10 hPa und 120°C aus der Glykolumischung gewonnen werden, Diethylenglykol durch Destillation bei 0 bis 40 hPa und 100 bis 220°C, bevorzugt bei 5 bis 20 hPa und 10 bis 180°C, besonders bevorzugt bei 10 hPa und 150°C aus der Glykolumischung gewonnen werden und Triethylenglykol das durch Destillation bei 0 bis 40 hPa und 140 bis 250°C, bevorzugt bei 5 bis 10 hPa und 140 bis 160°C, besonders bevorzugt bei 5 hPa und 140°C aus einer Glykolumischung gewonnen werden. Durch diese schonende Herstellung enthält das jeweilige Ausgangsglykol einen sehr niedrigen Aldehydgehalt, wodurch das daraus durch anschließende Ethoxylierung resultierende Polyethylenglykol ebenfalls einen niedrigen Aldehydgehalt aufweist.

Eine zusätzliche Möglichkeit zur Verminderung des Aldehydgehalts besteht darin, dass als basischer Katalysator bei der Addition von Ethylenoxid an das Mono-, Di- oder Triethylenglykol trockenes Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, bevorzugt trockenes Natriumhydroxid, verwendet wird. Dadurch kann auf die in EP 1 245 608 beschriebene Trocknung verzichtet werden, um thermische Belastung des Glykols und damit einhergehende Aldehydbildung während des Trocknungsschritts zu vermeiden. Dadurch weist auch das daraus resultierende Polyethylenglykol den gewünschten niedrigen Aldehydgehalt auf. Prinzipiell ist es jedoch nicht ausgeschlossen, die in EP 1 245 608 beschriebene Trocknung der Ausgangsglykole durch Erhitzen mit dem erfindungsgemäßen Verfahren zu kombinieren.

Die Addition des Ethylenoxids an das Mono-, Di- oder Triethylenglykol erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise bei 80 bis 230°C, vorzugsweise 120 bis 180°C und einem Druck von 0 bis 1 MPa, vorzugsweise 0,2 bis 0,6 MPa in Gegenwart einer stark alkalischen Substanz wie Na- oder KOH entsprechend den Angaben in EP 1 245 608.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie jedoch darauf einzuschränken. Alle Prozentangaben sind Gewichtsprozent.

Beispiel 1: Herstellung von Polyethylenglykol mit mittlerer Molmasse von 200:

7491 kg Triethylenglykol, das durch schonende Destillation bei 5 hPa und 140°C aus einer Glykolfmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, gewonnen wurde, wurden mit 5 kg 50 %iger, wässriger Natriumhydroxidlösung als Katalysator versetzt und für 1 Stunde bei 110°C und Vakuum getrocknet. Dann wurden 2498 kg Ethylenoxid gasförmig in Stickstoffatmosphäre zugegeben und die Reaktion durch Neutralisation des Katalysators mit 6 kg 90 %iger Milchsäure beendet.

Der Aldehydgehalt, bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“, lag bei 13 ppm.

Beispiel 2: Herstellung von Polyethylenglykol mit mittlerer Molmasse von 200:

7491 kg Triethylenglykol, das durch schonende Destillation bei 5 hPa und 140°C aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, gewonnen wurde und danach einen Wassergehalt von 0,04 % aufwies, wurden mit 2,5 kg Natriumhydroxidpellets als Katalysator versetzt. Dann wurden 2498 kg Ethylenoxid gasförmig in Stickstoffatmosphäre zugegeben und die Reaktion durch Neutralisation des Katalysators mit 6 kg 90 %iger Milchsäure beendet. Der Aldehydgehalt, bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“, lag bei 13 ppm.

## Patentansprüche:

1. Polyethylenglykol mit einem Restgehalt von weniger als 30 ppm Aldehyd, bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“.
2. Polyethylenglykol nach Anspruch 1 mit einem Restgehalt von weniger als 15 ppm Aldehyd.
3. Polyethylenglykol nach Anspruch 1 oder 2 mit einer mittleren Molmasse von 190 bis 40.000.
4. Polyethylenglykol nach Anspruch 1 oder 2 mit einer mittleren Molmasse von 190 bis 210.
5. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Monoethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Monoethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von weniger als 40 hPa und einer Temperatur von 90 bis 200°C gewonnen wird.
6. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Monoethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Monoethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von 5 bis 20 hPa und einer Temperatur von 100 bis 150°C gewonnen wird.
7. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Monoethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Monoethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von 10 hPa und einer Temperatur von 120°C gewonnen wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Diethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von weniger als 40 hPa und einer Temperatur von 100 bis 220°C gewonnen wird.
9. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Diethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von 5 bis 20 hPa und einer Temperatur von 120 bis 180°C gewonnen wird.
10. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung von Diethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di- und Triethylenglykol, bei einem Druck von 10 hPa und einer Temperatur von 150°C gewonnen wird.
11. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung Triethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Triethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von weniger als 40 hPa und einer Temperatur von 140 bis 250°C gewonnen wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung Triethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Triethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von 5 bis 10 hPa und einer Temperatur von 140 bis 160°C gewonnen wird.



13. Verfahren zur Herstellung von Polyethylenglykol gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, durch Ethoxylierung Triethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Triethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykalmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von 5 hPa und einer Temperatur von 140°C gewonnen wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 13 dadurch gekennzeichnet, dass man als basischen Katalysator ein trockenes Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid einsetzt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 13 dadurch gekennzeichnet, dass man als basischen Katalysator trockenes Natriumhydroxid einsetzt.
16. Verwendung des Polyethylenglykols als Hilfsmittel oder Wirkstoff in kosmetischen und pharmazeutischen Zubereitungen.

## Zusammenfassung

### Polyethylenglykol und dessen Herstellung

Polyethylenglykol mit einem Restgehalt von weniger als 30 ppm Aldehyd, bestimmt als Formaldehyd nach Ph. Eur. Monografie 07/2003:1444 „Macrogole“, wird beansprucht. Dieses Polyethylenglykol erhält man durch Ethoxylierung von Monoethylenglykol in Gegenwart eines basischen Katalysators, wobei man ein Monoethylenglykol einsetzt, das durch Destillation aus einer Glykollmischung, bestehend im wesentlichen aus Mono-, Di-, Triethylenglykol und höheren Glykolen, bei einem Druck von weniger als 40 hPa und einer Temperatur von 90 bis 200°C gewonnen wird.